

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



特許願(1)



昭和50年7月25日

特許庁長官 斎藤英雄殿

正本

1. 発明の名称

インダゾール誘導体の製法

2. 発明者

東京都世田谷区松原2の2 大谷莊
藍村保夫
(ほか5名)

3. 特許出願人

東京都北区浮間5丁目5番1号
(331) 中外製薬株式会社
代表者 上野公夫

4. 代理人

〒171 東京都豊島区高田3丁目41番8号
中外製薬株式会社内
安藤謙一
50 090173

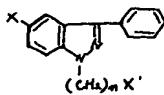
明細書

1. 発明の名称

インダゾール誘導体の製法

2. 特許請求の範囲

一般式



(式中Xは水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基を示し、X'はハロゲン原子を示し、九は2または3の整数を意味する。)で表わされる化合物に、一般式



(式中R₁およびnR₂は同一または異なる水素原子、低級アルキル基、アリル基またはアラルキル基を意味し、場合により両者は窒素原子と一緒に連結して低級アルキル基、フェニル基により置換されていてもよし異環環を形成してもよい)で表わされる化合物を反応させることを特徴とする一般式。

(1)

-525-

公開特許公報

⑪特開昭 52-14765

⑫公開日 昭52.(1977)2.3

⑬特願昭 50-90172

⑭出願日 昭50.(1975)7.25

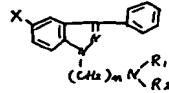
審査請求 未請求 (全5頁)

府内整理番号	7306 44	6617 44
6804 44	7043 44	5921 44
7169 44	6617 44	5921 44
6855 44	6617 44	5921 44

⑮日本分類

16 E36	C07D231/56
16 E431.1	C07D401/06
16 E451.1	C07D403/06
16 E462	C07D413/0611
30 G133.21	A61K 31/415
30 G133.6	A61K 31/445
30 G133.311	A61K 31/495
30 G133.4	A61K 31/515
30 H111	
30 H112.1	
30 H22	

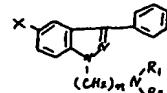
最終頁へつづく



(式中X、R₁、R₂およびnは前記の意味を有する)で表わされるインダゾール誘導体の製法。

3. 発明の詳細な説明

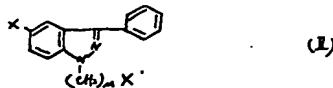
本発明は、一般式



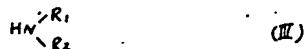
(式中Xは水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基を示し、R₁およびR₂は同一または異なる水素原子、低級アルキル基、アリル基またはアラルキル基を意味し、両者は窒素原子と一緒に連結して低級アルキル基、フェニル基により置換されていてもよし異環環を形成してもよい)で表わされるインダゾール誘導体の製法に関するもの。

本発明によれば、式(II)の化合物は、一般式

(2)



(式中 X は前記の意味を有し、X' はハロゲン原子を意味する。) で表わされる化合物に、一般式



(式中 R₁ および R₂ は前記の意味を有する) で表わされる化合物を反応させることにより得られる。式(IV)の化合物において、R₁ と R₂ が連続して異環環残基を形成する場合には、さらに他のヘテロ原子を含有してもよく、例えはモルホリノ基、ピペリジン基、ピペラジン基等があげられ、これらの異環環残基はさらにスチル基等の低級アルキル基またはフェニル基等の置換基を有することができる。

本説明を実施するに際して、式(I)の化合物と式(IV)の化合物との反応は適当な有機溶媒例えば、メタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン等の中で行なわれた。反応は室温ないしそれ以上の温度で好よしくは溶媒の還流温度で行なわれ、反応時間は 1 ~ 25 時間、好ましくは 2 ~ 20 時間で

(3)

10 分間攪拌した後、ジブロムエタン $\frac{8.0\text{ g}}{\text{室温}}$ を加え $\frac{1\text{ h}}{\text{室温}}$ で 1 時間攪拌する。その後反応液をベンゼンで抽出し水洗、芒硝にて乾燥し、減圧濃縮する。1-(2-ブロムエチル)-3-フェニル-5-クロロイントゾールを 4.8 g 得る。これをメタノールより再結晶すると融点 97~98 °C を示す。

元素分析値 C₁₀H₁₀N₂BrClO₂として

	C	H	N
計算値(%)	53.68	3.60	8.95
実測値(%)	53.50	3.56	8.27

このようにして得た 1-(2-ブロムエチル)-3-フェニル-5-クロロイントゾール 3.4 g をベンゼン 50 ml にとかし、モルホリン 1.83 g を加え加熱還流を 10 時間行なう。

反応後析出した不溶物を分離し、沙糖を水洗、芒硝にて乾燥し減圧濃縮する。1-モルホリノエチル-3-フェニル-5-クロロイントゾールを 2.8 g 得る。常温により塩酸塩としてエタノールより再結晶すると融点 226~227 °C を示す。

(5)

あら。

式(IV)の化合物は式(II)の化合物に対し、等モルないしは過剰モル量使用するのが好ましい。

この反応において、脱ハロゲン化剤として例えは炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等を使用するか、まことに化合物(IV)を水溶液を脱ハロゲン化剤として使用してもよい。

目的物(I)は常法により塩酸塩、硫酸塩等の無機酸塩またはシエク酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩等の有機酸塩とすることもできる。

本説明により得られる式(II)の化合物は中枢神経抑制作用、抗うつ作用、抗炎症作用、循環器系作用等を有する医薬品として有用である。

なお化合物(II)は新規物質であり例えは、3-フェニルイントゾール類にアルキレンジハライドを反応させることにより容易に得ることができる。

次に実施例をあげて説明する。

実施例 1

3-フェニル-5-クロロ-1-イントゾール 4.6 g をジブロムエタン $\frac{40\text{ ml}}{\text{室温}}$ にとかし、50% 含有水素ナトリウム 1.15 g を加え、室温にて

(4)

元素分析値 C₁₀H₁₀N₂OCl₂として

	C	H	N
計算値(%)	60.32	5.60	11.11
実測値(%)	60.45	5.49	11.02

実施例 2

3-フェニル-5-メチル-1-イントゾール 4.17 g をジブロムエタン $\frac{40\text{ ml}}{\text{室温}}$ にとかし、50% 含有水素ナトリウム 1.15 g を加え、50 °C で 1 時間攪拌する。その後反応液をベンゼンで抽出し、水洗、乾燥し減圧濃縮する。1-(2-ブロムエチル)-3-フェニル-5-メチルイントゾールを油状物として 5.0 g 得る。

このようにして得た 1-(2-ブロムエチル)-3-フェニル-5-メチルイントゾール 2.0 g をエタノール 30 ml にとかし、ジエタルアミン 5 ml を加え還流攪拌を 5 時間行なう。

その後反応液を減圧濃縮(残渣をベンゼンにて水洗、乾燥し濃縮する)とし、1-ジエタルアミンエチル-3-フェニル-5-メチルイントゾールを油状物として 1.7 g 得る。これを常温により塩

酸塩とエタノール-エーテルから再結晶するとヒ
融点131～133℃を示す。
元素分析値 $C_{10}H_{14}N_3Cl$ として

	C	H	N
計算値(%)	69.85	7.62	12.22
実測値(%)	69.91	7.49	12.11

実施例3

実施例2で得た1-(2-アロムエカル)-3-フニル-5-メチルイントゾール3.0gをエタノール30mlにとかし、モノメチルアミン40%水溶液8mlを加え還流搅拌を2時間行なう。反応液を濃縮(残渣をベンゼンにとかし水洗、乾燥、濃縮し残渣をカラムクロマトグラフィーで処理すると、1-モノメチルアミノエカル-3-フニル-5-メチルイントゾールを油状物として1.5g得る。このものを常法によりシエク酸塩とし、エタノールより再結晶するとヒ融点213～4℃を示す。

元素分析値 $C_{10}H_{14}N_3 \cdot \frac{1}{2}COOH \cdot H_2O$

(7)

含有水素ナトリウム1.152gを加え、室温で10分間搅拌し、1,3-ジアロムプロパン1.0gを滴下し70℃で45分間搅拌する。その後ベンゼンで抽出し、水洗、乾燥、減圧濃縮し残渣をカラムクロマトグラフィーで処理すると、1-(2-アロムプロピル)-3-フニル-5-メチルイントゾールを4.0g得る。

このようにして得た1-(2-アロムプロピル)-3-フニル-5-メチルイントゾール2.0gをエタノール50mlにとかし、ジメタルアミン40%水溶液5mlを加え還流搅拌を2時間30分行なう。その後反応液を濃縮し残渣をベンゼンで抽出し、水洗、乾燥、濃縮すると1-(2-モノメチルアミノプロピル)-3-フニル-5-メチルイントゾールを4.0g得る。

このようにして得た1-(2-アロムプロピル)-3-フニル-5-メチルイントゾール2.0gをエタノール50mlにとかし、ジメタルアミン40%水溶液5mlを加え還流搅拌を2時間30分行なう。その後反応液を濃縮し残渣をベンゼンで抽出し、

	C	H	N
計算値	69.66	6.50	13.54
実測値	70.08	6.40	13.60

実施例4 (実施例2の操作)

1-(2-アロムエカル)-3-フニル-5-フニルイントゾール3.0gをエタノール50mlにとかし濃アンモニア水2.0mlを加え、60℃、15時間搅拌する。反応液を減圧濃縮し残渣をカラムクロマト(アセトニトリル、水洗、乾燥、減圧濃縮し残渣をカラムクロマト)にて1-アミノエカル-3-フニル-5-メチルイントゾール1.5gと油状物として得る。これを常法によりシエク酸塩とし、エタノールより再結晶するとヒ融点213～4℃を示す。

元素分析値 $C_{16}H_{14}N_3 \cdot \frac{1}{2}COOH \cdot H_2O$

	C	H	N
計算値(%)	64.95	6.41	13.37
実測値(%)	65.19	6.22	13.31

実施例5

3-フニル-5-メチルイントゾール4.17gをジメタルホルムアミド40mlにとかし、50%。

(8)

出し、水洗、乾燥、濃縮すると1-ジメタルアミノプロピル-3-フニル-5-メチルイントゾールを油状物として1.4g得る。このものを常法により塩酸塩とし、テトラヒドロフランより再結晶すると融点139～140℃を示す。

元素分析値 $C_{10}H_{14}N_3Cl$ として

	C	H	N
計算値(%)	69.18	7.33	12.74
実測値(%)	69.11	7.18	12.58

実施例6

実施例5で得た1-(2-アロムプロピル)-3-フニル-5-メチルイントゾール3.0gをエタノール50mlにとかし、モノメチルアミン40%水溶液10mlを加え還流搅拌を2時間行なう。反応液を濃縮し、残渣をベンゼンで抽出し、水洗、乾燥、濃縮すると1-(2-モノメチルアミノプロピル)-3-フニル-5-メチルイントゾールを油状物として2.4g得る。このものを常法により塩酸塩とし、エタノール-エーテル混合溶媒より再結晶するとヒ融点148～149℃を示す。

(9)

(10)

元素分析値 $C_{19}H_{20}N_3Cl$ として

	C	H	N
計算値(%)	68.45	7.02	13.30
実測値(%)	68.60	7.15	13.45

実施例 7

3-フェニルイソタード 6.0 ml にとかし、50% 合成水素化ナトリウム 1.15 g を加え室温で 30 分搅拌する。次いで、1-ブロム-3-アセロ-ブロム 4.7 g を滴下し 50°C で 40 分搅拌する。反応液をベンゼンで抽出し、水洗、乾燥、濃縮するヒドロ-3-アセロブロム - 3-フェニルイソタードを 4.1 g 得る。

このようにして得た 1-(3-アセロブロム) - 3-フェニルイソタード 2.0 g をベンゼン 3.0 ml にとかし、モルホツン 1.5 g を加え還流を 20 時間行なう。反応液を水洗、乾燥、濃縮するヒドロ-3-モルホツンブロム - 3-フェニルイソタードを 1.8 g 得る。常法により塩酸塩とし、エタノール - エーテルより再結晶すると融点 187 ~

189°C を示す。

特開昭52-14765(4)

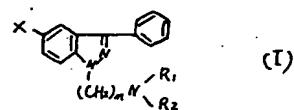
元素分析値 $C_{19}H_{20}N_3O$ として

	C	H	N
計算値(%)	67.12	6.76	11.74
実測値(%)	67.09	6.78	11.44

実施例 8 ~ 20.

実施例 1 と同様に処理して次表に示す化合物が得られる。

(11)



(12)

実施例番号	X	n	$N\begin{matrix} \diagdown \\ R_1 \\ \diagup \\ R_2 \end{matrix}$	融点°C	元素分析値 (%)		
					C	H	N
8	CH ₃	2	$N\begin{matrix} \diagdown \\ CH_3 \\ \diagup \\ CH_3 \end{matrix} \cdot HCl$	191 ~ 192	$C_{19}H_{20}N_3Cl$ として 計算値 68.45 実測値 68.42	7.02	13.30
9	H	2	$N\begin{matrix} \diagdown \\ CH_3 \\ \diagup \\ CH_3 \end{matrix} \cdot HCl \cdot H_2O$	114 ~ 118	$C_{19}H_{20}N_3Cl \cdot H_2O$ として 計算値 65.60 実測値 65.16	7.53	12.08
10	Br	3	$N\begin{matrix} \diagdown \\ CH_3 \\ \diagup \\ CH_3 \end{matrix} \cdot HCl$	149 ~ 150	$C_{19}H_{20}N_3Cl \cdot Br$ として 計算値 54.77 実測値 54.35	5.36	10.65
11	H	3	$N\begin{matrix} \diagdown \\ \text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{CH}_2 \end{matrix} \cdot HCl$	201 ~ 202	$C_{19}H_{20}N_3Cl$ として 計算値 70.87 実測値 71.11	7.36	11.81
12	CH ₃	3	$N\begin{matrix} \diagdown \\ \text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{CH}_2 \end{matrix} \cdot HCl$	222 ~ 223	$C_{20}H_{21}N_3Cl$ として 計算値 71.43 実測値 71.50	7.63	11.36
13	H	3	$N\begin{matrix} \diagdown \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix} \cdot 2HCl \cdot H_2O$	222 ~ 224	$C_{21}H_{22}N_3Cl_2 \cdot H_2O$ として 計算値 59.29 実測値 59.54	7.11	13.17
14	CH ₃	3	$N\begin{matrix} \diagdown \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix} \cdot 2HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$	226 ~ 228	$C_{22}H_{23}N_3Cl_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ として 計算値 61.39 実測値 61.10	7.25	13.02
15	CH ₃	3	$N\begin{matrix} \diagdown \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix} \cdot HCl$	81 ~ 82	$C_{23}H_{24}N_3Cl$ として 計算値 72.33 実測値 72.74	7.39	11.00
16	CH ₃	3	$N\begin{matrix} \diagdown \\ \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4 \\ \diagup \\ \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4 \end{matrix} \cdot HCl$	195 ~ 200	$C_{27}H_{29}N_4Cl$ として 計算値 72.55 実測値 72.46	6.99	12.53
17	H	3	$NH\begin{matrix} \diagdown \\ \text{CH}_2-\text{COOH} \\ \diagup \\ \text{CH}_2-\text{COOH} \end{matrix}$	197 ~ 198	$C_{19}H_{20}N_3O_4$ として 計算値 64.21 実測値 64.26	5.91	11.82
18	Cl	3	$NH\begin{matrix} \diagdown \\ \text{CH}_2-\text{COOH} \\ \diagup \\ \text{CH}_2-\text{COOH} \end{matrix} \cdot Cl$	203 ~ 204	$C_{19}H_{20}N_3O_4Cl$ として 計算値 58.54 実測値 58.89	5.17	10.78
						5.16	10.58

(13)

19	CH ₃	3	NH ₂ ·HCl	161~163	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ Cl ₂ E12	67.65 67.64	6.68 6.76	13.92 13.63
20	Cl	3	N ₂ CH ₂ -  ·HCl	115~116	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ Cl ₂ E12	67.61 67.71	5.91 5.89	9.86 10.08

代理人 安藤憲章

(14)

5. 添付書類の目録

- (1) 明細書 1通
 (2) 願書副本 1通
 (3) 委任状 1通

6. 前記以外の発明者

埼玉県上尾市大字小笠谷845の1
 埼玉県上尾市大字小笠谷845の1
 村野洋輔
 東京都東久留米市南沢5の11012
 新藤実
 埼玉県川越市大字今宿728028
 稲葉智夫
 埼玉県上尾市大字上平坂下340
 シラコバト園地6の202
 若崎庸男
 東京都保谷市本町5の2の16
 乾田勇五

庁内整理番号

5921 44

⑤2日本分類

30 H32/1

⑤1 Int.CI²

(C07D401/06
 C07D231/56
 C07D2951/12)
 (C07D403/06
 C07D231/56
 C07D2951/12)
 (C07D413/06
 C07D231/56
 C07D2951/12)